Aus der II. Medizinischen (Infekt.)-Abteilung
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Prof. Dr. med. F. O. HÖRING

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer Leberschädigung durch Äthylalkohol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus Rüger
aus
Fürstenwalde/Spree

1965

8198

Aus der II. Medizinischen (Infekt.)-Abteilung
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Berlin
Chefarzt: Prof.Dr.med.F.O.HÖRING

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer Leberschädigung durch Äthylalkohol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus R ü g e r
aus Fürstenwalde/Spree

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen am: 6.August 1965
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr. W. SCHULTE
1. Berichterstatter: Doz.Dr.H.F.von OLDERSHAUSEN
(Prof.Dr.H.E.BOCK)
2. Berichterstatter: Prof.Dr.R.BAUER

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Übersicht über bisherige tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen.	1
II.	Eigene Fragestellung und Methodik der durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen.	9
III.	Untersuchungsergebnisse	13
IV.	Besprechung der Ergebnisse	26
V.	Zusammenfassung	29
VI.	Literaturverzeichnis	30

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer Leberschädigung durch Äthylalkohol

I. Übersicht über bisherige tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen.

Die Frage nach den Beziehungen zwischen Alkoholismus und Leberschädigung ist schon oft gestellt worden. Seit langem wurde versucht, diese Frage durch tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zu klären. Auf die wichtigsten Ergebnisse und Folgerungen aus tierexperimentellen Studien, klinisch-funktionellen Untersuchungen, bioptischen und autoptischen Beobachtungen soll im folgenden näher eingegangen werden.

Eine sehr eingehende Bearbeitung der experimentellen und humanen alkoholischen Leberschäden stammt von RÖSSLE aus dem Jahre 1930. Tierexperimentell ist es bisher nur ganz vereinzelt möglich gewesen, echte Leberzirrhosen allein durch Verabreichung von Alkohol zu erzeugen, während eine Leberzellverfettung und perilobuläre Fibrosen häufiger nachzuweisen waren (CHAIKOFF et al., 1948; KLATSKIN et al., 1951,1954; MOON, 1935; RÖSSLE, 1930).

Der Alkohol wurde auf verschiedene Weise verabreicht: mit der Nahrung, durch Magensonde, durch Einlauf in den Darm, durch intravenöse sowie intraperitoneale Injektion, durch Inhalation und auf subkutanem Wege. Zuweilen wurden die Applikationswege kombiniert.

Beim Kaninchen sind nach längerer Verabreichung von Alkohol ganz vereinzelt angeblich Leberzirrhosen nachgewiesen worden (FRIEDENWALD, 1905; MOON, 1935; CONNOR, 1939). Diese Befunde haben aber einige Autoren mit Zurückhaltung aufgenommen (EPPINGER, 1937; MOON, 1935; KETTLER, 1958; RÖSSLE, 1930), zumal beim Kaninchen die Coccidiose sehr verbreitet ist, welche eine Leberzirrhose hervorrufen kann.

FRIEDENWALD (1905) hat 120 Kaninchen wenige Tage bis zu 4 Jahren per Schlundsonde beträchtliche Mengen an Alkohol verabreicht und lediglich bei einem Tier eine deutliche Zirrhose festgestellt. Die bei Ratten und Hunden nach Alkoholgaben bei normaler Kost beobachteten Leberveränderungen stellen im allgemeinen Fibrosen bzw. Sklerosen dar aber keine Zirrhosen (HARTROFT, 1956; MOON, 1935).
LISSAUER hat 1913 über 2 bis 3 Jahre Kaninchen intravenös Alkohol injiziert und dabei verschiedentlich eine Fettleber mit Fibrose beobachtet.
KYRLE und SCHOPPER (1913) gaben ebenfalls Kaninchen täglich über 13 Wochen Alkohol auf intravenösem Wege, wobei in der Leber Nekrosen und vereinzelt zirrhotische Veränderungen auftraten.
Die Erzeugung von Leberzirrhosen gelingt jedoch eher bei kombinierter Einwirkung von Alkohol und einer zweiten Schädigung, z.B. bakteriellen Infekten (MOON, 1935), Fehlernährung (BEST et al., 1949; BOLLMANN und MANN, 1936; CONNOR, 1939,1940; KLATSKIN et al., 1951,1954; LOWRY et al., 1942), Gaben von Phosphor, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff sowie anderen chlorierten Kohlenwasserstoffen (BOLLMANN und MANN, 1936; FISCHLER, 1909; BEAZELL und IVY, 1949; EGER, 1959) in einer Dosierung, die bei alleiniger Gabe dieser Stoffe nicht zu einer Leberschädigung führt.
Während tierexperimentell also Schwierigkeiten bestehen, eine Leberzirrhose durch Alkohol zu erzeugen, wird der Alkoholmißbrauch des Menschen schon seit über einem Jahrhundert als Ursache einer Leberzirrhose angesehen (BUDD, 1851, FRERICHS, 1858). Sowohl FRERICHS (1858) als auch EPPINGER (1925, 1937) machten auf die Möglichkeit aufmerksam, daß mehrere Faktoren der Zirrhosenentstehung Vorschub leisten, z.B. eine Hepatitis bzw. ein sogenannter Ikterus catarrhalis und Trunksucht.EPPINGER hat vermutet,

daß der Alkohol bei der experimentellen wie bei der menschlichen Zirrhose " nur als mitbestimmender Faktor " anzusehen ist, und daneben Unterernährung, Dyspepsien, Diarrhöen oder auch die Kombination mit einer Lues als ätiologische Momente erörtert werden müssen. Viele Mitteilungen berichten über die Bedeutung von Alkoholismus und Mangelernährung (JOLLIFFE et al., 1941; PATEK et al., 1948; SEPULVEDA, 1952) oder Infektionen wie Virushepatitis (ALBOT et al., 1954), Tuberkulose (CACHERA, 1951) und anderen unspezifischen Infekten (POPPER et al., 1955, 1957). Hinsichtlich der pathologisch-anatomischen Befunde bei menschlichen Lebern sind die Ergebnisse unterschiedlich. FAHR (1909, 1911) findet bei 309 Sektionen von chronischen Alkoholikern im Hamburger Hafenkrankenhaus nur in 11 Fällen (3,6%) eine Leberzirrhose und in 298 Fällen eine mehr oder minder ausgeprägte Fettleber. In späteren, vor allem in den USA ausgeführten Erhebungen, wird der Anteil der autoptisch gesicherten Zirrhosen bei Alkoholikern höher mit 8-30% angegeben (BOLES und CLARK, 1930; JOLLIFFE und JELLINEK, 1941; RATNOFF und PATEK, 1942).
Auch die Angaben auf Grund von bioptischen Untersuchungen der Leber bei chronischen Alkoholikern (ALBOT et al., 1954, 1956; CACHERA et al., 1950; CAROLI, 1959; CHALMERS et al., 1948; FINKH et al., 1952; LEEVY et al., 1953; v. OLDERSHAUSEN, 1962, 1964; SANES et al., 1949; SEIFE et al., 1950; WELIN, 1950) schwanken stark. So sind beginnende bis fortgeschrittene Leberzirrhosen bei 14 bis 46%, eine subakute bis chronische unspezifische Hepatitis bei 27 bis 74%, eine Fettleber bei 10 bis 84% der untersuchten Fälle festgestellt und normale morphologische Verhältnisse der Leber nur in 0 bis 32% in Leberpunktaten von chronischen Alkoholikern angetroffen worden. Die oft stark voneinander abweichenden Prozentziffern las-

sen sich, abgesehen von nicht einheitlichen morphologischen Kriterien sowie Auslesebedingungen des Krankengutes, wahrscheinlich durch Eigentümlichkeiten der geographischen Pathologie, konstitutionelle bzw. dispositionelle Momente, die Verschiedenartigkeit der alkoholischen Getränke, Trinkgebräuche, Ernährungsweise und Alkoholtoleranz der Individuen, weiterhin mit sozialen Unterschieden sowie der verschiedenen Dauer des Alkoholismus bei den untersuchten Patienten erklären (v. OLDERSHAUSEN, 1962, 1964). Ähnliches gilt für die Häufigkeit der alkoholischen Ätiologie einer Leberzirrhose, wobei die Angaben für verschiedene Länder zwischen 0 und 92% schwanken. Dabei ist zu bedenken, daß in einigen Ländern viel Alkohol getrunken, in anderen dagegen wenig zu sich genommen wird. Viele der in den Nachkriegsjahren in Deutschland und Österreich aufgetretenen Leberzirrhosen müssen als Folge einer durchgemachten Hepatitis oder Hungerdystrophie aufgefaßt werden, was die prozentuale Verteilung der ätiologischen Faktoren stark beeinflußt. Weiterhin ist bei den statistischen Erhebungen zu beachten, daß etwa 2 bis 7 mal häufiger Zirrhosen bei Männern als bei Frauen vorkommen (JOLLIFFE und JELLINEK, 1941; RATNOFF und PATEK, 1942; SPELLBERG, 1954) und die Dauer und Schwere des Alkoholismus selten berücksichtigt wird. Auch ist eine morphologische Sicherung der Zirrhose nicht immer, eine Zuordnung zu bestimmten anatomisch charakterisierten Zirrhoseformen und ein statistischer Vergleich mit derselben Alters- und Geschlechtsverteilung kaum je vorgenommen worden. JOLLIFFE und JELLINEK (1941) ziehen auf Grund einer Analyse der vor allem im anglo- amerikanischen Schrifttum niedergelegten autoptischen Befunde den Schluß, daß eine Zirrhose bei Alkoholikern mindestens sechsmal häufiger anzutreffen sei als bei Nichtalkoholikern. Es soll eine enge Korrelation zwi-

schen der Zahl der Todesfälle an Leberzirrhose und der Menge des Alkoholkonsums der Bevölkerung bestehen. Nach ihren Ermittlungen entwickelt sich bei 8% der chronischen Alkoholiker eine Leberzirrhose, während nach bioptischen Erhebungen (v. OLDERSHAUSEN, 1964) etwa jeder 3.-4. chronische Trinker im höheren Lebensalter an einer Leberzirrhose erkrankt. FREUDENBERG hat über die Sterblichkeit in den Alkoholberufen Englands in den Jahren 1949 bis 1953 berichtet. Danach findet sich bei den Gastwirten eine ganz außerordentliche Übersterblichkeit von 92% an Leberzirrhose (111 Todesfälle an Leberzirrhose gegenüber 12 zu erwartenden Todesfällen einer Vergleichsbevölkerung mit entsprechender Altersverteilung). Solche, und andere, leider nur spärliche statistische Angaben, z.B. auch aus der Zeit des Alkoholverbotes in den USA, (RATNOFF und PATEK, 1941) weisen auf einen direkten Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Leberzirrhose hin (CAROLI, 1959).

Die humanmedizinischen Erhebungen zeigen, daß nur ein kleinerer Teil der chronischen Alkoholiker an einer Leberzirrhose stirbt, und es bei der überwiegenden Zahl der chronischen Trinker nicht zur Entwicklung einer Leberzirrhose kommt. Dies läßt neben den erwähnten zusätzlichen exogenen Manifestationsfaktoren wie Mangelernährung oder Infektionen an eine verschiedene individuelle Toleranz bzw. Gewöhnung gegenüber dem Alkohol denken, worüber bisher wenig bekannt ist (GOODMAN und GLMAN, 1956; HOFF, 1954; JELLINEK, 1942, 1960; ROTTER, 1959). Sorgfältige funktionelle Verlaufsbeobachtungen bei einer größeren Zahl von chronischen Alkoholikern nach Alkoholentzug und unter klinischer Behandlung sind im Schrifttum kaum anzutreffen. Insbesondere fehlen in längeren Abständen durchgeführte klinische Nachuntersuchungen und bioptische Verlaufskontrollen bei chronischen Alkoholikern mit Leberschäden, die über den Zeitfaktor für

die Entwicklung einer alkoholischen Leberzirrhose beim Menschen Aufschluß geben könnten.
BEST, 1949; CONNOR, 1939, 1940; HARTROFT, 1960; KLATSKIN, 1954 und andere Autoren nehmen an, daß es beim chronischen Alkoholismus zu einem Defizit an lipotropen Substanzen (wie Cholin und Methionin) kommt, da bei der Ratte unter Cholinmangeldiät nicht nur Verfettungen und Nekrosen der Leberzellen, sondern auch die Ausbildung von zunächst vorwiegend zentralen bzw. zentroportalen Fibrosen und Zirrhosen beobachtet werden, die formalgenetisch allerdings in einem Gegensatz zur portalen Laennec´schen Zirrhose des Menschen stehen (ASHBURN et al., 1947; BEST et al., 1952; CHAIKOFF et al., 1948; HARTROFT, 1960; HIMSWORTH, 1950).
Abschließend seien die Faktoren genannt, die im Hinblick auf die kausale Genese der durch Alkohol hervorgerufenen experimentellen und humanen Leberschädigungen derzeit erörtert werden:
1.) Eine Fehl- oder Proteinmangelernährung.
Nicht nur die Mangelernährung führt zu einem Leberschaden, sondern diese wird auch eng mit dem chronischen Alkoholismus in Verbindung gebracht, indem die Trunkenheit und das durch den Alkoholgenuß erhöhte Kalorienangebot zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und damit zu einem Mangel an Proteinen und lipotropen Substanzen führt, was eine Leberzellverfettung und eine sich daraus entwickelnde Leberzirrhose zur Folge haben soll.
Der Cholinbedarf ist nach BEST et al., (1949) von der Kalorienzufuhr aus nicht eiweißhaltigen Substanzen, wie Kohlenhydraten oder Alkohol direkt abhängig. Deswegen nimmt KLATSKIN (1954) an, daß die unter Alkoholgaben auftretende Leberzellverfettung unabhängig von dem Kaloriengehalt des Alkohols ist, Alkohol aber den Cholinbedarf zu erhöhen scheint. Ob dieser Cholinmangel über eine Verminderung von Phospholipiden den Abtransport von

Neutralfetten einschränkt, ist nicht sicher erwiesen (HARTMANN und FLECK, 1952).

2.) Eine alkoholische Gastroenteritis.
Diese ist bereits von BOIX, 1894; KLOPSTOCK, 1906; HOPPE-SEYLER, 1921; v. BERGMANN, 1927; EPPINGER, 1937 u.a. für die Entstehung einer toxischen Schädigung der Leber durch dyspeptische oder enterogene Autointoxikation angeschuldigt worden. Nach HIMSWORTH (1950) kommt es durch gastroenteritische Resorptionsstörungen zu einer Mangelernährung, damit zu einem Mangel an lipotropen Faktoren und dadurch zur Entstehung eines Leberschadens.

3.) Eine unmittelbare toxische Einwirkung des Alkohols auf die Leberzellen.
So kann eine Fettleber tierexperimentell bereits nach akuter Alkoholintoxikation nachgewiesen werden EGER (1952).Diese wird von KETTLER (1958) als toxische Hemmung des Fettabbaues gedeutet.
Einige Autoren (ASHWORTH, 1947; CHAIKOFF et al., 1948; LILLIE et al., 1941; LOWRY et al., 1942) vertreten den Standpunkt, daß auch bei einer Diät, die Protein und lipotrope Substanzen enthält, Fettlebern vorkommen.
Diese chronische Fettleber wird teils auf eine vermehrte Fettbildung aus Kohlehydraten oder dem Alkohol selbst zurückgeführt(EGER,)1952), teils auf eine reversible Entgleisung einzelner Fermentsysteme der Leberzellen im Sinne einer " intrazellulären Dysenzymie " (EGER, 1955).
Der Alkohol soll auch einen direkten Effekt auf die Leberzellen haben, wie einzelne tierexperimentelle und klinische Beobachtungen über Leberzell- und Serumfermentveränderungen beim Alkoholismus zeigen. HENLEY et al., (1956) haben mehrere Wochen nach oralen Gaben von Alkohol bei Ratten eine Abnahme der Glutamat-Pyru-

vat-Transaminase im Lebergewebe festgestellt. Skandinavische und deutsche Autoren (ALLGEN et al., 1958; BANG et al., 1958; v. OLDERSHAUSEN, 1957, 1961, 1964) haben nachgewiesen, daß die Aktivitäten einiger Enzyme (1,6-Diphospho-Fructaldolase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Ornithin-Carbamyl-Transferase) auch im Serum von Alkoholikern einige Stunden bis wenige Tage nach der letzten Alkoholzufuhr deutlich erhöht sind; sie fallen dann aber wieder zur Norm ab, was als Ausdruck einer passageren Leberzellschädigung aufgefaßt wird.

Die folgenden Untersuchungen stellen einen tierexperimentellen Beitrag zur Frage einer direkten toxischen Schädigung der Leberzelle durch Äthylalkohol dar, da es bisher nicht gelang, am nicht lebervorgeschädigten Tier eine funktionelle Leberschädigung durch einmalige orale Alkoholgabe eindeutig nachzuweisen und statistisch zu sichern.

II. Eigene Fragestellung und Methodik der durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen.

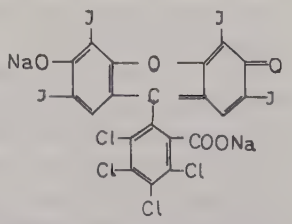
Die eigenen Untersuchungen dienten der Frage, wie weit es nach oralen Gaben von Alkohol zu einer funktionellen Beeinflussung der Leber am nicht lebervorgeschädigten Tiere kommt, wozu wir uns der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut bedienten, die nach Voruntersuchungen (KIMBEL et al., 1959; KOLB et al., 1962; MEURMAN, 1960; v. OLDERSHAUSEN et al., 1960; TAPLIN et al., 1956), eine sehr empfindliche und weitgehend spezifische Leberfunktionsprüfung darstellt.

Als Versuchstiere wurden männliche Albinoratten im Gewicht von 100 bis 120 Gramm verwandt. Die Tiere wurden unter gleichen äußeren Bedingungen sowie gleichartiger Ernährung gehalten und laufend beobachtet. Die Versuche erstreckten sich auf die Untersuchung der J-131-Bengalrosa-Elimination aus dem Blute nach Verabreichung von Äthylalkohol, der als 16 Vol.%ige Lösung in einer Dosis von 1g/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde zugeführt wurde.

Der mit J-131 markierte Farbstoff hat folgende chemische Konstitution und physikalische Daten:

Dijodtetrachlorfluorescein

Physikalische Halbwertzeit 8 Tage,
Effektive Halbwertzeit 7,7 Tage *)



Das Bengalrosa wird, wie MENDELOFF (1949) fluoreszensmikroskopisch beobachtete, ausschließlich von den polygonalen Parenchymzellen und nicht von den Kupffer´schen Sternzellen aufgenommen und fast ausschließlich über die

*)Die angegebene physikalische und effektive Halbwertzeit bezieht sich auf 131-J (als NaJ) und nicht auf Bengalrosa.

Gallenwege ausgeschieden (KIMBEL et al., 1959; v.OLDERSHAUSEN et al., 1960; MEURMAN, 1960).
Bei Schädigung des Leberparenchyms tritt eine Verminderung in der Elimination des Farbstoffes ein. Er ist dann über längere Zeit im Blut nachweisbar, worauf die klinische Verwendung von Bengalrosa, das DELPRAT bereits 1923 in die Leberfunktionsdiagnostik einführte, beruht. Das Bengalrosa verhält sich in der Anreicherung in der Leber und in der Ausscheidung über die Galle wie das in der Leberfunktionsdiagnostik vielfach angewandte Bromsulfophtalein. Da Bromsulfophtalein jedoch nur mit dem weichen Beta-Strahler S-35 bzw. mit C-14 markiert werden kann, besitzt das mit J-131 markierte Bengalrosa den Vorteil, daß die Gamma-Strahlung von J-131 viel leichter zu erfassen ist. Die in der Klinik übliche Leberfunktionsdiagnostik mit Farbstoffen wie Bromsulfophtalein oder Bengalrosa hat den Nachteil, daß Blutentnahmen notwendig sind. Dadurch treten bei Verlaufsuntersuchungen an kleinen Laboratoriumstieren erhebliche Schwierigkeiten auf. Durch Markierung der Farbstoffe mit radioaktiven Substanzen können diese Schwierigkeiten umgangen werden, da die Radioaktivität über einem gut durchbluteten Körperteil, wie etwa über dem Schädel der Ratte, als genaues Maß für den Gehalt des Farbstoffes im Blute gelten kann. Die Zerfallszahl ist dem Gehalt an J-131-Bengalrosa im Blute proportional, wie vergleichende Untersuchungen von KIMBEL (1960) gezeigt haben. Die Ratten wurden für die Bestimmung der J-131-Bengalrosa-Elimination in einem Kunststoffrohr fixiert, damit sie den Kopf nicht bewegen konnten, die Röhre so mit einer Stativklammer über einem ausgeblendeten Scintillationszähler angebracht, daß nur die aus dem Kopf austretende Strahlung gemessen wurde. Dies ist nötig, da beim Versuch eine Anreicherung von Bengalrosa in der Leber, in den Gallenwegen und im Darm

stattfindet, die dem Verlauf im Blute entgegengerichtet ist und die Meßergebnisse sonst verfälscht. Den Kontrolltieren und den mit Alkohol gefütterten Tieren wurde dann 1mg/kg Körpergewicht J-131-Bengalrosa in die Schwanzvene injiziert und die Radioaktivität über dem Kopf etwa 10 bis 20 Minuten fortlaufend registriert, wobei pro Minute 5 Messungen ausgewertet wurden. Die so erhaltenen Kurven, die in linearem Maßstab aufgezeichnet sind, wurden in ein halblogarithmisches System übertragen und ergaben erwartungsgemäß eine Gerade, deren Abfallssteilheit ein Maß für die Elimination des Bengalrosa aus dem Blute darstellt (KIMBEL et al., 1959; v. OLDERSHAUSEN et al., 1960; MEURMAN, 1960).

Zur Ermittlung der Halbwertzeit der Blutelimination von J-131-Bengalrosa wird der Zeitpunkt bestimmt, an dem die Maximalkonzentration des J-131-Bengalrosa zur Hälfte abgesunken ist, was bei der graphischen Darstellung auf halblogarithmischem Papier einfach durchzuführen ist. Nur der Teil der Aktivitätskurven, der der logarithmischen Funktion einer Geraden entspricht, ist für die Auswertung der Kurven herangezogen worden, da nach 5 bis 10 Minuten die Gerade eine Abknickung erfährt, die auf die Einwirkung mehrerer Funktionsgradienten (Extraktion des Bengalrosa aus dem Blute durch die Leberparenchymzellen, Speicherung in den Leberzellen, Ausscheidung von Bengalrosa in die Gallenwege), zurückzuführen ist.

Der Mittelwert und dessen Standardabweichung beträgt für die Halbwertzeit der J-131-Bengalrosa-Elimination bei 18 gesunden Ratten im Gewicht von 110 bis 120 Gramm 3,48 $\pm$ o,19 Minuten. Die statistische Auswertung erfolgte durch die Bestimmung des Mittelwertes ($\bar{x}$) und dessen Standardabweichung ($S_{\bar{x}}$) unter der Annahme, daß es sich bei den einzelnen Gruppen um sogenannte " kleine Stichproben " handelt, nach der t-Verteilung von Student.

Die hierzu erforderlichen Formeln lauten:

$$S_{x_1x_2} = \frac{(x_1^2 - n_1\bar{x}_1^2) + (x_2^2 - n_2\bar{x}_2^2)}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$S_D = \frac{S^2_{x_1x_2}}{n_1} + \frac{S^2_{x_1x_2}}{n_2}$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S_D}$$

Dabei ist:

$\bar{x}_1$ bzw. $\bar{x}_2$	arithmetischer Mittelwert der ersten bzw. der zweiten Gruppe.
$\bar{x}_1^2$ bzw. $\bar{x}_2^2$	Quadrate der arithmetischen Mittelwerte der ersten bzw. der zweiten Gruppe.
$S^2_{x_1x_2}$	gemeinsame Streuung der ersten und zweiten Gruppe.
n_1 bzw. n_2	Gesamtzahl der Fälle der ersten bzw. der zweiten Gruppe.
S_D	Standardabweichung der Mittelwertdifferenz.
t	Die Abweichung, mit welcher die Überschreitungswahrscheinlichkeit P in der Tabelle der t-Verteilung (FISHER und YATES, 1953) aufgesucht wurde.

III. Untersuchungsergebnisse.

In der ersten Versuchsreihe sollte festgestellt werden, wie sich eine über 28 Tage erstreckende tägliche orale Verabreichung von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht auf die J-131-Bengalrosa-Elimination durch die Leberzellen auswirken würde. Zu diesem Versuch wurden 50 Tiere angesetzt, da schon in den Vorversuchen eine hohe Sterblichkeitsziffer unter den Tieren nach täglichen Alkoholgaben auffiel. Nach dreitägiger Fütterung waren bereits 4 Tiere gestorben. Sie nahmen im Durchschnitt bis auf 65 bis 70g an Gewicht ab (Ausgangsgewicht von 110 bis 120g), bekamen ein struppiges Fell und fraßen nicht mehr, so daß bis zum 20. Tage insgesamt 28 Ratten gestorben waren.(Tab.I). Bei den restlichen 22 Tieren wurde nach der anfänglichen Gewichtsabnahme vom 20. Versuchstage an eine stetige Gewichtszunahme festgestellt, so daß die Ratten bei Versuchsende 130 bis 170g wogen (Tab. II). Es ist also zu vermuten, daß die Tiere teilweise resistent gegenüber der Alkoholschädigung geworden sind. Die tägliche Gabe von Alkohol ging an den Versuchstagen der Radiojodbengalrosaverabreichung um jeweils 4 bis 5 Stunden voraus.
Über die nach verschieden langer Alkoholfütterung erhaltenen Gruppen-Mittelwerte der Radiojodbengalrosa- Elimination und deren Standardabweichung unterrichtet Tab.III, wobei auch die Ergebnisse der statistischen Prüfung der Differenz zwischen den erhaltenen Mittelwerten nach täglicher Alkoholfütterung über 1,3,7,14,21 und 28 Tage und dem Mittelwert vor Alkoholfütterung angeführt sind.

Tabelle I

Sterblichkeitsziffern von insgesamt 50 Ratten nach täglicher oraler Fütterung von 1g Alkohol/kg Körpergewicht

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21-28
Zahl der gestorbenen Tiere	0	0	4	5	3	2	2	1	3	2	2	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0

Tabelle II

Durchschnittsgewichte der Ratten nach täglicher Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht

Tage	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Zahl der Tiere	50	46	36	30	25	24	22	22	22	22
Durchschnittsgewicht in Gramm	100,7	111,8	109,9	90,4	109,4	115,1	124,4	137,5	151,4	158,2

Tabelle III

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher oraler Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht.

Angegeben sind die Untersuchungstage, die Anzahl der untersuchten Tiere (n), die Mittelwerte der erhaltenen Halbwertzeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (S), die Standardabweichung der Mittelwerte ($S_{\bar{x}}$) und die weiteren statistischen Daten einschließlich der Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontrolltiere vor dem Versuch und den zu verschiedenen Zeiten unter täglicher Alkoholgabe erhaltenen Mittelwerten der Halbwertzeiten der J-131-Bengalrosa-Elimination aus dem Blut.

Tage	n	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	t	P
1	18	7,62	1,437	0,338	10,6	<0,001
3	18	5,63	1,215	0,286	6,24	<0,001
7	16	5,56	2,16	0,540	3,70	<0,001
14	18	4,62	1,68	0,370	2,35	<0,025
21	18	4,57	1,89	0,445	2,24	<0,05
28	18	4,01	0,719	0,169	2,08	<0,05

Die zweite Versuchsreihe sollte zeigen, wie weit eine Leberfunktionsstörung bereits nach einer einmaligen Gabe von Äthylalkohol nachweisbar ist. Es wurden wiederum männliche Ratten von einem Gewicht von 105 bis 110g eingesetzt. Die Messungen der Radiojodbengalrosa-Elimination wurde nach 30 Minuten, 2, 4, 24 Stunden sowie 2, 4 und 6 Tage nach einer einzigen Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tab. IV wiedergegeben, wobei auch die statistischen Daten vermerkt sind. Dabei hatten Voruntersuchungen gezeigt, daß J-131-Bengalrosa innerhalb von 2 Stunden völlig ausgeschieden wird, so daß keine Beeinflussung der Untersuchung durch die relativ kurz aufeinanderfolgenden Messungen erfolgt, was sich auch aus den niedrigen Aktivitäten vor Beginn der jeweiligen Messungen ergibt.

Tabelle IV

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach einmaliger oraler Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht.

Angegeben sind die Untersuchungstage, die Anzahl der untersuchten Tiere (n), die Mittelwerte der erhaltenen Halbwertzeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (S), die Standardabweichung der Mittelwerte ($S_{\bar{x}}$) und die weiteren statistischen Daten einschließlich der Irrtumswahrscheinlichkeit(P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontrolltiere vor dem Versuch und den zu verschiedenen Zeiten unter einmaliger oraler Gabe von 1g Äthylalkohol pro kg Körpergewicht erhaltenen Mittelwerten der Halbwertzeiten der J-131-Bengalrosa-Elimination aus dem Blut.

Zeit	n	$\bar{x}$	S	$S_{\bar{x}}$	t	P
Vor dem Versuch	18	3,482	0,832	0,194		
30 Min.	27	6,07	2,345	0,451	4,64	<0,001
2 Std.	18	6,25	1,221	0,288	3,58	<0,001
4 Std.	18	6,75	1,04	0,255	10,54	<0,001
24 Std.	18	7,62	1,437	0,338	10,6	<0,001
2 Tage	18	6,45	0,542	0,127	8,48	<0,001
4 Tage	18	3,95	0,134	0,032	2,4	<0,02
6 Tage	18	4,02	0,718	0,17	2,12	<0,025

In einer weiteren Versuchsgruppe ist geprüft worden, wie sich die Wirkung des Äthylalkohols auf die Elimination von Radiojodbengalrosa durch die Leber verändert, wenn den Ratten ein anaboles Hormon gegeben wird, dem eine Leberschutzwirkung zugesprochen wird. Als anaboles Hormon ist 1- Methyl- Delta- 1- Androstenolonacetat (Primobolan^{R}) in einer Dosis von 0,1mg/kg Körpergewicht an Ratten (100 - 110g), aufgelöst in Gummi arabicum, per Schlundsonde verabreicht worden. Zunächst wurden in einem prophylaktischen Versuch Ratten 7 Tage mit Primobolan^{R} gefüttert, worunter ein Durchschnittsgewicht von 130 - 150 g erreicht wurde, und dann Äthylalkohol (1g/kg Körpergewicht, also in gleicher Dosis wie bei den vorangegangenen Untersuchungen mit alleiniger Alkoholgabe) verabreicht.Die Messungen am Scintillationszähler mit radioaktivem Bengalrosa sind nach 2, 4 und 24 Stunden sowie nach 4 und 6 Tagen durchgeführt worden. In der Tabelle V sind die erhaltenen Ergebnisse und statistischen Daten zusammengestellt.

Tabelle V

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach täglicher oraler Gabe von 1mg 1-Methyl-Delta-1-Androstenolonacetat (Primobolan^{R}) pro kg Körpergewicht über 7 Tage und anschließender einmaliger oraler Verabreichung von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht:

Angegeben sind die Zeit der Untersuchungen, die Anzahl der untersuchten Tiere (n), die Mittelwerte der erhaltenen Halbwertzeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (S), die Standardabweichung der Mittelwerte ($S\bar{x}$) und die weiteren statistischen Daten einschließlich der Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontrolltiere vor dem Versuch und den Mittelwerten nach täglicher oraler Gabe von 1mg 1-Methyl-Delta-1-Androstenolonacetat pro kg Körpergewicht über 7 Tage und anschließender einmaliger oraler Verabreichung von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht.

Zeit	n	$\bar{x}$	S	$S\bar{x}$	t	P
2 Std.	18	4,47	0,534	0,280	0,424	<0,7
4 Std.	18	5,18	0,821	0,193	6,28	<0,001
24 Std.	18	5,63	0,758	0,179	8,167	<0,001
4 Tage	18	4,15	1,110	0,264	2,049	<0,05
6 Tage	18	3,47	0,843	0,198	0,043	<0,95

In einem weiteren therapeutischen Versuch wurden 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht und 1mg 1-Methyl-Delta-1-Androstenolonacetat per Schlundsonde verfüttert. Die erste Radiojodbengalrosa-Messung fand 2 Stunden, die weiteren Messungen fanden 24 Stunden,2 und 4 Tage nach der Alkoholgabe statt. Hierbei kam es nur zu einer geringen Gewichtszunahme der Ratten. Über die Versuchsergebnisse unterrichtet Tabelle VI.

Tabelle VI

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach gleichzeitiger oraler Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht und 1mg 1-Methyl-Delta-1-Androstenolonacetat und folgender täglicher Fütterung von 1mg 1-Methyl-Delta-1-Androstenolonacetat pro kg Körpergewicht.

Angegeben sind die Untersuchungszeiten, die Anzahl der untersuchten Tiere (n), die Mittelwerte der erhaltenen Halbwertzeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (S), die Standardabweichung der Mittelwerte ($S\bar{x}$), und die weiteren statistischen Daten einschließlich der Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der Kontrolltiere vor dem Versuch und den nach gleichzeitiger oraler Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht und 1mg 1-Methyl-Delta-1-Androstenolonacetat und folgender täglicher Fütterung von 1mg 1-Methyl-Delta-1-Androstenolonacetat/kg Körpergewicht erhaltenen Mittelwerten der Halbwertzeiten der J-131-Bengalrosa-Elimination aus dem Blut.

Zeit	n	$\bar{x}$	S	$S\bar{x}$	t	P
2 Std.	18	5,64	0,77	0,181	8,12	<0,001
24 Std.	18	5,46	0,9	0,212	6,76	<0,001
2 Tage	18	4,75	0,956	0,225	4,27	<0,oo1
4 Tage	18	3,71	0,611	0,144	0,94	<0,4

Ein statistischer Vergleich der bei kombinierten Gaben von Alkohol und Primobolan^{R} erhaltenen Mittelwerte mit denen nach alleiniger Alkoholgabe läßt signifikante Differenzen ($P < 0{,}001$) zwischen alleiniger Alkoholgabe und der gleichzeitigen prophylaktischen Primobolangabe für die 2-, 4- und 24- Stundenwerte erkennen, während sich zwischen alleiniger Alkoholgabe und der Primobolantherapie nach Alkoholgabe signifikante Unterschiede ($P < 0{,}001$) nur für die 24- und 48- Stundenwerte ergeben.

In den folgenden Tabellen (VII a,b) ist die Irrtumswahrscheinlichkeit aufgeführt, die sich aus der statistischen Prüfung der Differenz der Mittelwerte der Radiojodbengalrosa-Halbwertzeiten nach alleiniger Alkoholgabe (vgl.Tab. IV) und der kombinierten Verabreichung von Alkohol und Primobolan^{R} (im prophylaktischen und kurativen Test, vgl. Tab. V und VI) ergibt.

Statistischer Vergleich zwischen alleiniger Alkoholgabe und einer gleichzeitigen prophylaktischen Primobolangabe:

Tab. VII a

Zeit	t	P
2 Std.	5,50	<0,001
4 Std.	5,147	<0,001
24 Std.	5,22	<0,001
4 Tage	0,23	<0,5

Statistischer Vergleich zwischen alleiniger Alkoholgabe und der Primobolantherapie nach Alkoholgabe:

Tab. VII b

Zeit	t	P
2 Std.	1,67	<0,1
24 Std.	5,41	<0,001
48 Std.	11,18	<0,001
4 Tage	1,835	<0,1

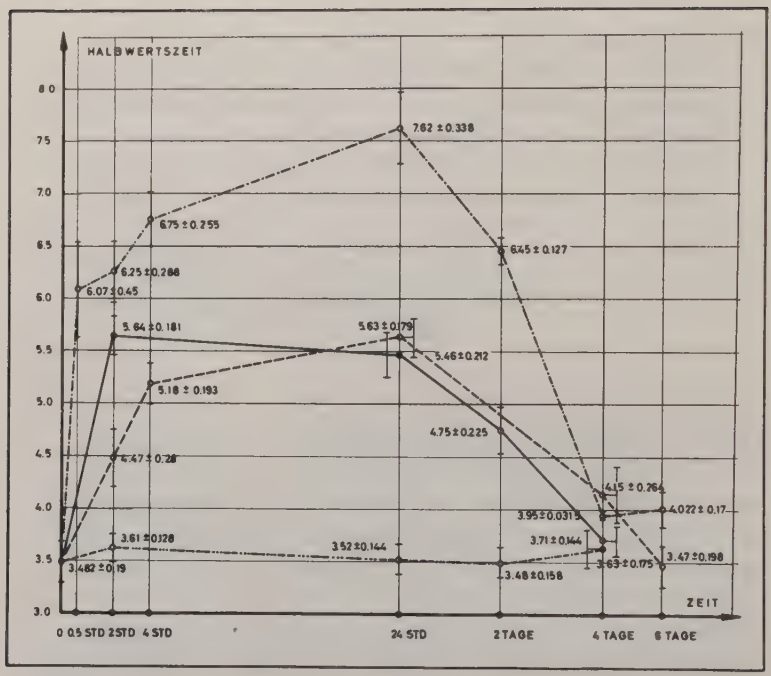
Der statistische Vergleich zwischen den Versuchsreihen mit Alkohol- und gleichzeitiger prophylaktischer Primobolangabe sowie Alkohol- und gleichzeitiger Primobolantherapie läßt eine signifikante Differenz der Mittelwerte nur beim 2- Stundenwert erkennen (Tab. VIIc).

Tab. VII c

Zeit	t	P
2 Std.	5,24	<0,001
24 Std.	0,614	<0,6
4 Tage	1,46	<0,2

In einer letzten Versuchsreihe wurde nach oralen Gaben von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht ein eiweißfreier standardisierter Extrakt aus Kälberblut (Actihaemyl^{R}), dem ebenfalls eine Leberschutzwirkung zugesprochen wird, in einer Dosis von 2 ml/kg Körpergewicht täglich über 4 Tage intramuskulär verabreicht. Über die im Radiojodbengalrosatest 2 und 24 Stunden sowie 2 und 4 Tage nach der Alkoholgabe erhaltenen Werte unterrichtet Tabelle VIII.

In Abbildung 1 sind die Untersuchungsergebnisse nach einmaliger Alkoholgabe und in Kombination von Alkohol mit sogenannten " Leberschutzstoffen " dargestellt.



Vergleich der Mittelwerte der Radiojodbengalrosa-Halbwertzeiten nach alleiniger einmaliger oraler Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht (-·-·-) und nach kombinierter Verabreichung einer einmaligen Gabe von 1g Äthylalkohol/kg und prophylaktischen (– – –) oder kurativen (——) oralen Gaben von 1mg Primobolan^{R}/kg über mehrere Tage sowie kurativen i.m.-Gaben von 2ml Actihaemyl^{R}/kg über 4 Tage (···–).

Tabelle VIII

Ergebnisse der Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut von Ratten nach gleichzeitiger Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht und 2ml Actihaemyl pro kg Körpergewicht sowie weiterer täglicher intramuskulärer Verabreichung von 2ml Actihaemyl/kg Körpergewicht über 4 Tage.

Angegeben sind die Untersuchungszeiten, die Anzahl der untersuchten Tiere (n), die Mittelwerte der erhaltenen Halbwertzeiten von J-131-Bengalrosa ($\bar{x}$), die Standardabweichung (S), die Standardabweichung der Mittelwerte ($S\bar{x}$) und die weiteren statistischen Daten einschließlich der Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Differenz zwischen den Mittelwerten der nach gleichzeitiger oraler Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht und 1mg 1-Methyl-Delta-1-Androstenolonacetat/kg Körpergewicht untersuchten Tiere und den nach gleichzeitiger Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht und 2ml Actihaemyl/kg Körpergewicht und weiteren täglichen Gaben von 2ml Actihaemyl erhaltenen Mittelwerten der Halbwertzeiten der J-131-Bengalrosa-Elimination aus dem Blut.

Zeit	n	$\bar{x}$	S	$S\bar{x}$	t	P
2 Std.	16	3,61	0,511	0,128	8,94	0,001
24 Std.	16	3,52	0,575	0,144	7,41	0,001
2 Tage	16	3,48	0,632	0,158	4,53	0,001
4 Tage	16	3,63	0,70	0,175	0,36	0,7

IV. Besprechung der Ergebnisse

Die Untersuchungen mit Radiojodbengalrosa an Ratten ließen bereits nach einer einmaligen Gabe von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht eine signifikante Verzögerung der Halbwertzeit für die Radiojodbengalrosa-Elimination aus dem Blut erkennen.
Nachdem SMITHE et al. (1953) experimentell nachgewiesen haben, daß eine Veränderung der Leberdurchblutung nach Alkoholgaben nicht stattfindet, ist es unwahrscheinlich, daß dieser Effekt auf eine Leberdurchblutungsstörung zurückzuführen ist. Dagegen spricht insbesondere auch die Dauer des Nachweises einer verzögerten Bengalrosa- Elimination, indem eine signifikante Verminderung der Bengalrosa-Elimination aus dem Blute nach einer einmaligen oralen Alkoholgabe erst nach 24 Stunden ein Maximum erreicht und über 4 Tage andauert. Erst 6 Tage nach einer einmaligen Gabe von Äthanol ließ sich der Mittelwert der festgestellten Halbwertzeiten nicht mehr signifikant vom Mittelwert der Ausgangswerte vor Alkoholgabe abgrenzen.
Da die Verminderung der J-131-Bengalrosa-Elimination aus dem Blut nach früheren Untersuchungen (TAPLIN et al., 1956; GLASER et al., 1959; MEURMAN, 1960) dem Ausmaß einer Leberschädigung weitgehend parallel geht, sowie Radiojodbengalrosa normalerweise fast ausschließlich durch die Leberparenchymzellen aus dem Blute extrahiert und über die Gallenwege ausgeschieden wird (MEURMAN, 1960; v. OLDERSHAUSEN et al., 1960), wird man auch in den vorliegenden Untersuchungen die bereits wenige Stunden nach einer einmaligen oralen Alkoholgabe erfolgende signifikante Abnahme der Radiojodbengalrosa- Halbwertzeiten auf einen Leberzellschaden zurückführen.
Damit erweist sich die Untersuchung der Radiojodbengal-

rosa-Elimination als eine außerordentlich empfindliche Leberfunktionsprüfung am Tier, da bisher eindeutige Leberfunktionsstörungen nach einmaliger Alkoholgabe tierexperimentell nicht beobachtet wurden.
Uns sind lediglich einzelne Untersuchungen bekannt geworden, wonach es gelungen ist, mit ungewöhnlich hohen Alkoholdosen (3 bzw. 4g/kg Körpergewicht) bei einigen gesunden Hunden eine Leberfunktionsstörung in Form einer verzögerten Elimination von Bromsulfophtalein nachzuweisen (BEAZELL et al., 1949; MAC NIDER, 1933). Auf signifikante Veränderungen einzelner Serum- und Leberenzyme bei Ratten und Kaninchen nach einmaliger Alkoholgabe ist erst in jüngster Zeit aufmerksam gemacht worden (v. OLDERSHAUSEN, 1962, 1964). Dagegen wurde über verschiedene mehr oder minder ausgeprägte Leberfunktionsstörungen sowie Veränderungen von Serum- oder Leberenzymaktivitäten bei chronischer Alkoholfütterung an Tiere in den letzten Jahren verschiedentlich berichtet (HENLEY et al., 1956, 1957).In unseren Untersuchungen mit täglicher Fütterung von 1g Alkohol/kg Körpergewicht über mehrere Wochen fiel bereits nach 14 Tagen eine signifikante Besserung der Bengalrosa- Elimination aus dem Blut im Sinne einer verminderten Halbwertzeit auf. Nach 4 Wochen waren nahezu die Ausgangswerte der Halbwertzeiten vor Alkoholgabe wieder erreicht. Das liegt möglicherweise daran, daß einzelne Tiere eine Toleranz gegenüber Alkohol entwickelt haben und wahrscheinlich auch Selektionsbedingungen eine Rolle spielen. Denn bei 22 Tieren wurde nach anfänglicher Gewichtsabnahme eine stetige Gewichtszunahme vom 20. Tage an festgestellt, während 28 Tiere, die wahrscheinlich einen stärkeren Leberschaden davontrugen, durch Tod ausfielen. Bereits NEWMAN (1941) hat eine erworbene Alkoholtoleranz bei Tieren festgestellt. Diese Alkoholtoleranz

käme dann durch Auswahl der gegenüber dem Schaden refraktär gewordenen Tiere zustande.
Der Einfluß des anabolen Steroids Primobolan auf die Leberfunktion geht sowohl aus den prophylaktischen als auch therapeutischen Versuchsergebnissen hervor. Wurden die Ratten täglich über 7 Tage mit Primobolan vorbeugend gefüttert und bekamen dann die gleiche Alkoholmenge wie nach alleiniger Alkoholgabe, so erreichte die verzögerte Bengalrosa-Elimination ebenfalls nach 24 Stunden ein Maximum, das aber signifikant ($P < 0{,}001$) unter dem Mittelwert nach alleiniger einmaliger oraler Gabe derselben Menge von 1g Äthylalkohol/kg Körpergewicht lag. Im therapeutischen Versuch mit Primobolan zeigten nur die Mittelwerte nach 24- und 48- Stunden signifikante Unterschiede gegenüber den entsprechenden Mittelwerten bei alleiniger Alkoholverabreichung. So scheint es, daß die Primobolanprophylaxe der Primobolantherapie in unserer Versuchsanordnung überlegen ist. Einen noch günstigeren Effekt zeigte Actihaemyl^{R}, wenn dies zugleich mit der oralen Alkoholgabe und an den folgenden 4 Tagen täglich intramuskulär (in einer Dosis von 2 ml/kg Körpergewicht) verabreicht wurde, wodurch die Verlängerung der Radiojodbengalrosa-Halbwertzeit nach alleiniger Alkoholgabe nahezu völlig verhindert werden konnte. Eine Überprüfung dieser Befunde an einem größeren Tierkollektiv und gegebenenfalls unter anderen Versuchsbedingungen wäre dringend anzustreben, zumal eine " Leberschutzwirkung " des Actihaemyl^{R} bisher nur von BREUER 1962 auf Grund von Cholinesterasebestimmungen vermutet wurde, und über die " hepatotrope " Wirkungsweise dieses Stoffes noch keine gesicherten Vorstellungen bestehen.

V. Zusammenfassung

Nach einem kurzen Überblick über bisherige tierexperimentelle und humane Beobachtungen von alkoholischen Leberschäden wird über Untersuchungen der Radiojodbengalrosa- Elimination durch unblutige Messungen der J-131- Bengalrosa- Aktivitäten über dem Schädel von Ratten nach einmaliger Alkoholgabe und täglicher Alkoholfütterung über mehrere Wochen berichtet.
Nach einmaliger Verabreichung von 1g Äthanol als 16 Vol.%ige Lösung/kg Körpergewicht per Schlundsonde kommt es bei Ratten zu signifikanten Verzögerungen der Radiojodbengalrosa- Elimination aus dem Blute, die nach 24 Stunden am stärksten ausgeprägt ist und erst nach 4 bis 6 Tagen wieder nahezu die Ausgangswerte erreicht.
Nach täglicher Verabreichung derselben Alkoholmenge über mehrere Wochen ist zunächst eine signifikante Verlängerung und nach 2 bis 3 Wochen eine allmähliche Besserung der Radiojodbengalrosa- Elimination zu beobachten, die möglicherweise auf eine erworbene Toleranz der Tiere gegenüber Alkohol zurückzuführen ist.
Die Bestimmung der Radiojodbengalrosa- Elimination bei Ratten wird als sehr empfindliche Leberfunktionsprüfung angesehen. Die nach Alkoholgaben zu beobachtende Verlängerung der Radiojodbengalrosa- Halbwertzeit läßt sich nicht durch eine veränderte Leberdurchblutung erklären.
Prophylaktische und kurative Gaben eines anabolen Steroids (Primobolan^{R}) und eines Kälberblutextraktes (Actihaemyl^{R}) schränken die durch Alkoholverabreichung hervorgerufene Veränderung der Radiojodbengalrosa- Elimination aus dem Blut von Ratten beträchtlich ein bzw. heben diesen Effekt auf.

VI. Literaturverzeichnis

Albot,G., Dupuy,R. Herman,J. et Corteville,M.: Des hepatites alcooliques à la cirrhose. Sem. Hôp. Paris 30, 2531,2559 (1954).

Albot,G., Schlumberger,C.S. Faye,C.M., Ruffino,J. et Raimbault,S.: Les hepatites alcooliques suaigues non cirrhogenes (formes histobiologiques). Sem. Hôp. Paris 32,1 (1956a)

Albot,G., Schlumberger,C.S. Faye,C.M., Ruffino,J. et Raimbault,S.: Le gros foie des alcooliques. Arch. Mal.de l'App. Dig.45,585 (1956b)

Allgen,L.G., Izikowitz,S. Nauckhoff,B., Ordell,I.B. and Salum,I.: Serum diphosphopyridine nucleotide linked enzymes in delirium tremens and allied conditions. Science 128,304 (1958).

Ashburn,L.L.,Endicott,K.M. Daft,F.S. and Lillie,R.D.: Non portal distribution of trabeculae in dietary cirrhosis of rats and guineapigs. Amer.J.Path. 23, 159 (1947).

Ashworth,C.T.: Production of fatty infiltration of liver in rats by alcohol in spite of adequate diet. Proc. Soc. exp. Biol. 66, 382 (1947).

Bang, N.U., Iversen, K., Jagt,T. and Madsen, St.: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in acute and chronic alcoholism. J. Amer. Med. Ass. 168, 156 (1958).

Beazell, J.M., Berman, A.L., Hough, V.H. and Ivy, A.C.: The effect of acute alcoholic intoxication an hepatic function. Amer. J. Digest. Dis. 9,82 (1949)

Best, C.H., Hartroft, W.C., Lucas, C.C. and Ridout, J.H.: Liver domage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. Brit.med. J. 1949,1001.

Best,C.H.,Hartroft,W.S. and Sellers,E.A.: The protection of the liver by dictory factors. Gastroenterology 20,375 (1952).

Bergmann,G.v.: Zur funktionellen Pathologie der Leber insbesondere der Alkoholätiologie der Zirrhose. Klin.Wschr.6,776 (1927).

Boix,E.Ph.: Le foie des dyspeptiques. Thèse de Paris 1894.

Boles,R.S. and Clark,J.H.: The role of alcohol in cirrhosis of the liver: clinical and pathologic studies based on 4000 autopsies. J.Amer.med. Ass. 107,1200 (1930).

Bollman,J.and Mann,F.C.: The physiology of the impaired liver. Erg. Physiol.38,445 (1936).

Breuer,H.,Schönfelder,M. und Schreiber,H.W.: Über die Wirkung eines Blutextraktes auf die Atmung menschlicher Leberschnitte und die Aktivität der Serumcholinesterase bei Leberkrankheiten.Klin.Wschr. 39, 1189 (1961).

Budd,G.: On diseases of the liver. London 1845.

Cachera,R.,Lamotte,M. et Lamotte-Barrillon,S.: Etude clinique, biologique et histologique des steatoses du foie chez les alcooliques (a propos du 82 observations).Sem. Hôp.Paris 26,3497,3521 (1950).

Cachera,R.,Lamotte,M. et Tubiana,M.: Steatose hepatique massive chez un alcoolique; evolution mortelle brusque. Bull.Soc.med.Hôp.Paris 67,331 (1951).

Cachera,R.: Maladies du foie.Paris: Les editions medicales Flammarion,1951.

Caroli,J., Maiguet,P. et Ricordeau,P.: Contribution à l'étude des cirrhoses alcooliques.Dtsch.Ges. Verd.-und Stoffwechsel-Krht., 20.Tag Kassel, Oktober 1959 Gastroent. Suppl. ad Vol.95, 94 1961.

Chalmers,T.C., Murphy,T.L. and Taft,E.B.: The incidence, character and curse of liver disease in chronic alcoholics as determined by needle biopsy. J.clin.Invest. 27,528 (1948).

Chaikoff,I.L.,Entenmann, C.,Gillman,T,and Connor,C.L. Pathologic reactions in the liver diseases in chronic alcoholics as determined by needle biopsy. J.clin.Invest.27,528 (1948).

Connor,C.L.: The etiology and pathogenesis of alcoholic cirrhosis of the liver. J.Amer.med.Ass. 112,387 (1939).

Connor,C.L.: Cirrhosis of the liver. Quart. J.Alcohol 1,95 (1940).

Eger,W.: Zur Frage der Wirkung des Äthylalkohols auf die Leber. Med.exper. 1, 84 (1959).

Eppinger,H.: Zur Klinik der Leberzirrhose. Ver. Ges.Verd.-u.Stoffechsel-Krht. 1925, 251.

Eppinger,H.: Die Leberkrankheiten.Wien: Springer 1937.

Fahr,Th.: Zur Frage des chronischen Alkoholismus. Verh.dtsch.Path. Ges. 13, 162 (1909); Virchows Arch. 205,397 (1911).

Finkh,E.S., Dale,B.G., Joske,R.A.and Saint,E.G.: Studies in chronic alcoholism: III.Laboratory studies. Med.J. Austr. 39,738 (1952).

Fischer und Yates: Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research, 4.Aufl.,Oliver and Boyd, Edinburgh (1953),S.39.

Fischler,G.: Die Entstehung der Leberzirrhose nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten.Erg.inn. Med. 3,240 (1909).

Frerichs,F.T.: Klinik der Leberkrankheiten.Bd.2 S.32. Braunschweig: Vieweg,1858.

Freudenberg,K.: Die Sterblichkeit in den Alkoholberufen in England. Ärztl.Mitt. 43,822 (1958).

Friedenwald,J.: J.Amer.med.Ass.45,780 (1905), zit. nach Moon (1934).

Glaser,W.,Gibbs,W.D. and Andrews,G.A.: The mechanism of removal of rose bengal from the plasma of rat. J.Lab.clin. Med. 54,556 (1959).

Goodman,L.S.and Gilman,A.: The pharmacological Basis of Therapeutics. New York. Macmillan Comp. 1956,S.107.

Hartmann,F.und Fleck,U.: Vergleichende chemische und histologische Analyse der Leberverfettung. Klin. Wschr. S.652 1952.

Hartroft,W.St.and Sellers,E.A.: The dissolution of fatty cysts in precirrhotic and cirrhotic livers of choline deficient rats treated with lipotropic factors. Amer.J.Path. 28, 387 (1952).

Hartroft,W.St.: Experimental hepatic injury.In: Schiff,L.: Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott,1956.

Hartroft,W.St.: Experimental Reproduction of Human Hepatic Disease.In: Popper,H.and Schaffner,F.: Progress in liver diseases Vol.I S.68 New York: Grune u. Stratton 1960.

Henley,K.S., Wiggins,H.S. and Pollard,H.M.: The effect of oral ethanol an hepatic glutamic pyruvic and glutamic oxalacetic transaminase activity in the rat liver.J.Int. stud. Med. 48,816 (1956).

Henley,K.S.,Wiggins,H.S., Hirschowitz,B.I.and Pollard,H.M.: The effect of oral ethanol an glutamic pyruvic and glutamic oxalacetic transaminase activity in the rat liver. Quat.J.Stud. Alc. 19, 54 (1958).

Himsworth,H.: Lectures on the Liver and its Diseases. Oxford: Blackwell,1950.

Hoff,H.: Der akute und chronische Alkoholismus. Med.Klin. 49,1425,1461 (1954)

Hoppe-Seyler,G.: Über die Zusammensetzung der Leber, besonders ihren Eiweißgehalt, in Krankheiten. Hoppe-Seylers Z. 116(1921). Ref. Berl. klin.Wschr.39,1168 (1921).

Jellinek,E.M.: Alcohol Addiction and Chronic Alcoholism. New Haven: Yale Univ. Press, 1942.

Jellinek.E.M.: Alcoholism,a genus and some of its species. Can.med.Ass.J. 83, 1341 (1960).

Jolliffe,N.,Worthis,H. and Stein,M.H.: Vitamin deficiences and liver cirrhosis in alcoholism. Quart. J. Stud.Alc. 2,73 (1941).

Jolliffe,N. and Jellinek,E.M.:	Cirrhosis of the liver.Quart. J.Stud. Alc.2, 544 (1941).
Kettler,L.H.:	Die Leber.In: Kaufmann-Stämmler: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Band II/3. Berlin: De Gruyter, 1958.
Kimbel,K.H. und Willenbrink,J.:	Die Wirkung von Choleretika auf die Ausscheidung von Elektrolyten und"gallengängigen" Substanzen durch die Leber.Arch.exp. Path. Pharmakol.236, 188 (1959).
Klatskin,G.,Gewin,H.M. and Krehl, W.A.:	Effects of prolonged alcohol ingestion on the liver of the rat under conditions of controlled adequate dietary intake.Yale J. Biol. Med. 23,317 (1951).
Klatskin,G.,Gewin,H.M. and Conn,H.O.:	Effect of alcohol on the cholin requirement. J.exp. Men.100, 605,615 (1954).
Klopstock,F.:	Alkoholismus und Leberzirrhose. Virchows Arch. 184,304 (1906).
Kolb,K.H.,Kimbel,K.H., Schulze,P.E.:	Arzneimittel-Forsch. 12 (1962) 228.
Kyrle und Schopper:	Untersuchungen über den Einfluß des Alkohols auf die Leber und den Hoden des Kaninchens. Wien.Klin.Wschr. 1913.
Leevy,C.M., Patrylo,J. and Doody,W.:	Hepatic abnormalities in alcoholics with delirium tremens. Quart.J. Stud. Alc. 14,568 (1953a).
Leevy,C.M., Zinke,M.R., White,T.J.and Grassi,A.M.:	Clinical observations on the fatty liver. Arch. int. Med. 92, 527 (1953b).

Lillie,R.D., Daft,F.S. and Sebrell,W.H.: Cirrhosis of the liver in rats on a deficient diet and the effect of alcohol. Publ. Health Rep. 56, 1255 (1941).

Lissauer,M.: Die esperimentelle Leberzirrhose Berl.Klin.Wschr. 1914 Nr3

Lissauer,M.: Leberzirrhose bei experimenteller Intoxikation. Virch.Arch. 217 (1914).

Lowry,J.V., Ashburn,L.L., Daft,F.S.and Sebrell,W.H.: Effect of alcohol in experimental liver cirrhosis. Quart.J. Stud.Alc. 3, 168 (1942).

Mendeloff,A.J.: Effect of intravenous infusions of ethanol upon estimated hepatic blood flow in man. J.clin. Invest. 33,1298 (1954).

Mac Nidder,W.de B.: The acute degenerative changes and the changes of recuperation occuring in the liver from the use of ethyl alcohol. A functional and pathological study. J. Pharmacol. 49,100 (1933).

Meurman,L.: On the distribution and kinetics of injected J-131-Rose bengal. An experimental study with special referance to the evaluation of liver function. Acta med.Scan Suppl.ad Vol.354,7 (1960).

Moon,V.H.: Experimental cirrhosis in relation to human cirrhosis. Arch. Path. 18,381 (1935).

Newman,H.W.: Acquired tolerance to ethyl alcohol. Quart. J. Stud. Alc. 2, 453 (1941).

Oldershausen,H.-F.v.: Leber und Pankreas beim Alkoholismus. Referat am 3. Kolloquium über Leberkrankheiten, Bad Bertrich, Okt. 1957.

Oldershausen,H.-F.v. und Regoeczy,E.: Über Serumfermentaktivitäten bei der Leberzirrhose und ihren Vorstadien unter besonderer Berücksichtigung des chronischen Alkoholismus. Schweiz.Ges. Gastroenterol. 25.Tag,Zürich, Sept. 1960(b). Bibl.Gastrenter. 4, 79 (1961).

Oldershausen,H.-F.v., Schumacher,W.u.Kimbel,K.H.: Über die Aufnahme und Ausscheidungsfunktion der Leber für albumingebundene, durch radioaktive Isotope markierte Substanzem. Verh.dtsch. Ges. inn.Med. 66,721 (1960).

Oldershausen,H.-F.v.: Zur Problematik pathogenetischer Beziehungen zwischen Fettleber und Zirrhose bei toxischen, insbesondere alkoholischen Leberschäden. 2. Weltkongreß für Gastroenterologie München 1962, Vol. III.pp. 332-337 (1963).

Oldershausen,H.-F.v.: Über die Pathogenese alkoholischer Leberschäden. Dtsch. Med. Wschr. Nr. 18, 867, 1964.

Patek,A.J.,Jr.,Post,J., Ratnoff,O.D., Mankin,H. and Hillman,R.W.: Dietary treatment of cirrhosis of the liver. Results in 124 patients observed during a ten year period. J.Amer.med.Ass. 138, 543 (1948).

Popper,H., Szanto,P.B. and Parthasarathy,M.: Florid cirrhosis. Amer.J.clin. Path. 25,889 (1955).

Popper,H., Szanto,P.B. and Elias,H.: Transition of fatty liver into cirrhosis. Gastroenterology 28, 183 (1955).

Popper,H. and Szanto,P.B.: Fatty liver with hepatic failure in alcoholics. J.Mt.Sinai Hosp. 24,1121 (1957).

Ratnoff,O.D.and Patek,A.J.: The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver. Medicine 21,207 (1942).

Rössle,R.: Entzündungen der Leber.In: Henke,F. Und Lubarsch,O.: Handbuch spez.pathol. Anat.und Histologie Bd.V/1. Berlin: Springer 1930.

Rotter,H.: Die Änderung der Toleranz bei chronischen Alkoholikern. Wien. med. Wschr. 109,388 (1959).

Sanes,S.,Bahn,R.C., Chapple,W.H.C.and Chassin,N. Needle biopsy of the liver in alcoholic satients. New York St. J.Med. 49,2677 (1949).

Seife,M.,Kessler,B.J. and Lisa,J.R.: Clinical, functional and needle biopsy study of the liver in alcoholism. Arch. int. Med. 86, 658 (1950).

Sepulveda,B.,Rojas,E., yLanda,L.: La etiologia de la cirrhosis del higado tipo Laennec. Rev. invest. clin. (Mexico) 4, 321 (1952).

Smythe,C.M.,Heinemann,H.O., Bradley,S.E.: Estimated hepatic blood flow in the dog. Effect of ethyl alcohol on it, renal blood flow, cadiac o utput and arterial pressure. Amer. J.Physiol. 172, 737 (1953).

Spellberg,M.A.: Diseases of the liver. New York: Grune und Stratton, 1954.

Taplin,G.V.,Meredith,O.M. and Kade,H.: The radioactive (J-131-tagged) rose bengal liver uptake-excretion test. Its use in the evalution of hepatic function. Proc.Intern.Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, New York, 1955, Aug.8-20,United Nations, 10,355 (1956).

Welin,G.: Needle biopsy and liver function in earlier stages of fatty cirrhosis of the liver. Acta med. Scand. Suppl. 246, 260 (1950).

Herrn Doz. Dr.med.v.OLDERSHAUSEN
möchte ich an dieser Stelle meinen
Dank aussprechen für die Überlassung
des Themas und seine Hilfsbereit-
schaft bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 4. Januar 1939 wurde ich, Klaus R ü g e r, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Otto Rüger und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Frick, in Fürstenwalde/Spree geboren.

Von 1945 bis 1953 besuchte ich die Zentralschule in Fürstenwalde. 1953 kam ich zur Oberschule und bestand im Juli 1957 das Abitur. Um die Zulassung zum Studium an der Freien Universität in Berlin zu erhalten, legte ich nach einer einjährigen Vorbereitungszeit die Anerkennungsprüfung in der Hans-Carossa-Schule in Berlin-Spandau ab.

Im Oktober 1958 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. Nach dem Sommersemester 1959 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1960/61 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach zwei klinischen Semestern ging ich nach Marburg/Lahn und setzte mein Studium an der Philipps-Universität fort, wo ich im September 1964 das ärztliche Staatsexamen bestand.

Nach dem Staatsexamen war ich von Oktober 1964 bis März 1965 im Sanatorium "Fürstenhof" in Bad Wildungen (Chefarzt: Dr.med.H.Zipp) tätig. Seit April 1965 bin ich in der Medizinischen Poliklinik Marburg/Lahn.